



**HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS ASETILKOLINESTERASE
DARAH DAN WAKTU REAKSI PETANI KENTANG DENGAN
PAPARAN KRONIK PESTISIDA ORGANOFOSFAT**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 pendidikan dokter**

**AJENG INDRASWARI FIANANDA
22010110130142**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI
HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS ASETILKOLINESTERASE DARAH
DAN WAKTU REAKSI PETANI KENTANG DENGAN PAPARAN
KRONIK PESTISIDA ORGANOFOSFAT

Disusun oleh:

AJENG INDRASWARI FIANANDA
22010110130142

Telah Disetujui:

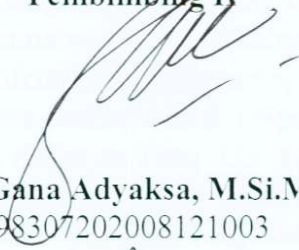
Semarang, 20 Juni 2014

Pembimbing I



dr. Darmawati Ayu Indraswari
198608012010122004

Pembimbing II



dr. Gana Adyaksa, M.Si.Med
198307202008121003

Ketua Penguji



dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med
197108281997021001

Penguji



dr. Yosef Purwoko, M.Kes, Sp.PD
196612301997021001

HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS ASETILKOLINESTERASE DARAH DAN WAKTU REAKSI PETANI KENTANG DENGAN PAPARAN KRONIK PESTISIDA ORGANOFOSFAT

Ajeng Indraswari Fiananda^{*}, Gana Adyaksa^{**}, Darmawati Ayu Indraswari^{**}

ABSTRAK

Latar Belakang: Tiga juta kasus keracunan pestisida terjadi setiap tahunnya di dunia menurut WHO. Organofosfat, suatu pestisida yang banyak dipakai di Indonesia, menghambat asetilkolinesterase dan mengakibatkan jumlah asetilkolin meningkat dan berikatan pada reseptor muskarinik dan nikotinik pada sistem saraf pusat dan perifer. Salah satu gangguan berupa degenerasi sel saraf otak yang disebut *organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity* (OPICN) dapat terjadi pada keracunan organofosfat yang mengakibatkan melambatnya waktu reaksi.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi pada petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik menggunakan rancangan belah lintang. Sampel adalah 37 petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara. Pengambilan data berupa data karakteristik responden, data aktivitas asetilkolinesterase darah responden, dan data waktu reaksi responden dengan menggunakan aplikasi alat elektronik Android *Reaction Time*. Uji statistik menggunakan uji korelasi Spearman.

Hasil: Pada petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat didapatkan 54% mengalami keracunan ringan. Rerata waktu reaksi $389,44 \pm 45,23$ milidetik dengan nilai tercepat 340 milidetik dan nilai terlama 540 milidetik. Pada uji Spearman didapatkan hasil terdapat korelasi negatif derajat sedang antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi ($r=-0,47$; $p=0,003$).

Kesimpulan: Terdapat korelasi negatif bermakna dengan derajat sedang antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat.

Kata kunci: pestisida, organofosfat, asetilkolinesterase, waktu reaksi

^{*} Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

^{**} Staf Pengajar Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

THE CORRELATION BETWEEN BLOOD ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY AND REACTION TIME IN POTATO FARMERS WITH CHRONIC EXPOSURE TO ORGANOPHOSPHATE PESTICIDES

Ajeng Indraswari Fiananda^{*}, Gana Adyaksa^{**}, Darmawati Ayu Indraswari^{**}

ABSTRACT

Background: Three million cases of pesticide poisoning worldwide occur annually according to WHO. Organophosphate, a type of pesticide widely used in Indonesia, inhibits acetylcholinesterase resulting in increased amount of acetylcholine and binds to muscarinic and nicotinic receptors in the central and peripheral nervous system. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity (OPICN) is one of organophosphate-induced neurodegenerative disorders in central nervous system leading to a slower reaction time.

Aim: To know the correlation between blood acetylcholinesterase activity and reaction time in potato farmers with chronic exposure to organophosphate pesticides.

Methods: This is an observational analytical study with a cross-sectional design. Samples are 37 potato farmers with chronic exposure to organophosphate pesticides in Kepakisan village Batur sub-district Banjarnegara regency. Information are respondents' characteristics, blood acetylcholinesterase activity and reaction time using Android's application Reaction Time. Statistical analysis was done using the Spearman correlation test.

Results: 54% of potato farmers with chronic exposure to organophosphate pesticides showed mild poisoning. Mean of reaction time is 389.44 ± 45.23 millisecond with the fastest value of 340 millisecond and the slowest value of 540 millisecond. The Spearman correlation test showed a negative correlation with a medium degree between blood acetylcholinesterase activity and reaction time ($r=-0,47$; $p=0,003$).

Conclusion: There is a negative correlation with a medium degree between blood acetylcholinesterase activity and reaction time in potato farmers with chronic exposure to organophosphate pesticides.

Keywords: pesticide, organophosphate, acetylcholinesterase, reaction time

^{*}Undergraduate student of Faculty of Medicine Diponegoro University

^{**}Department of Physiology Faculty of Medicine Diponegoro University

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan setiap tahun terjadi tiga juta kasus keracunan pestisida pada pekerja pertanian dengan tingkat kematian mencapai 220.000 jiwa. Sebagian besar dari kasus keracunan yang fatal terjadi di negara berkembang dan ditemukan terutama pada petani.¹ Data Departemen Kesehatan tahun 1996 tentang pemantauan keracunan pestisida organofosfat dan karbamat pada petani pengguna pestisida organofosfat dan karbamat di 27 provinsi Indonesia menunjukkan 61,82% petani mempunyai aktivitas kolinesterase normal, 1,3% keracunan berat, 9,98% keracunan sedang dan 26,89% keracunan ringan.²

Pestisida yang banyak direkomendasikan di bidang pertanian adalah golongan organofosfat karena golongan ini lebih mudah terurai di alam.^{3, 4} Mekanisme primer dari pestisida organofosfat adalah inhibisi asetilkolinesterase, enzim yang terdapat pada sistem saraf pusat dan perifer yang berfungsi hidrolisis neurotransmitter asetilkolin. Menurunnya kemampuan menghidrolisis asetilkolin, mengakibatkan asetilkolin lebih lama di reseptor, dan akan memperhebat dan memperpanjang efek rangsang saraf kolinergik pada sebelum dan sesudah ganglion (*pre-* dan *postganglionic*).^{5,6} Studi oleh S.K. Rastogi tahun 2008 di India menunjukkan bahwa terdapat penurunan aktivitas asetilkolinesterase darah yang bermakna pada petani penyemprot pestisida organofosfat dan pemeriksaan aktivitas asetilkolinesterase darah merupakan faktor biomonitoring yang baik dan dianjurkan untuk dilakukan secara rutin.⁷ Menurut penelitian yang dilakukan oleh J.Vidyasagar tahun 2003 terdapat penurunan aktivitas asetilkolinesterase sel darah merah dan plasma yang bermakna pada keadaan keracunan organofosfat yang berat dan ditemukan peningkatan aktivitas asetilkolinesterase sel darah merah dan plasma pada pasien keracunan yang sudah diterapi.⁸ *Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity* (OPICN), juga disebut *chronic organophosphate-induced neuropsychiatric disorder* (COPIND) adalah salah satu gangguan degenerasi pada sel saraf otak yang disebabkan oleh organofosfat, terdiri dari proses nekrosis dan apoptosis. Salah satu tanda dari OPICN adalah melambatnya atau menurunnya waktu

reaksi.⁹ Waktu reaksi adalah salah satu parameter fisiologis yang penting untuk mengetahui seberapa cepat respon sadar seseorang terhadap stimulus. Pengukuran waktu reaksi visual atau uji kecepatan visuomotor seseorang biasanya digunakan untuk evaluasi waktu pemrosesan pada sistem saraf pusat dan koordinasi antara sistem sensorik dan motorik.^{10,11} Waktu reaksi telah dipelajari secara luas sebagaimana implikasi dalam prakteknya dapat memberikan konsekuensi besar, seperti waktu reaksi yang lebih lambat dari normal ketika mengemudi akan memberikan risiko yang besar.¹² Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan antara derajat aktivitas asetilkolinesterase darah dengan derajat gangguan fungsi neurokognitif yang ditunjukkan dengan hasil yang bermakna pada pemeriksaan Tintometer dan MMSE.¹³ Hasil dari penelitian Sarah E. Starks menunjukkan uji pemindaian visual dan kecepatan motor pada peserta yang pernah mendapat paparan tinggi pestisida adalah 2,5 detik lebih lambat dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah mendapat paparan tinggi pestisida.¹⁴

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi pada petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan belah lintang dengan sampel petani kentang yang menggunakan pestisida organofosfat di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara. Sampel dalam penelitian ini adalah petani kentang yang menggunakan pestisida organofosfat di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara yang memenuhi kriteria menetap selama satu tahun atau lebih di wilayah Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara, jenis kelamin laki-laki, umur antara 20-50 tahun, memiliki kadar hemoglobin $\geq 12,5$ gr/dl, melakukan kegiatan menyemprot pestisida organofosfat selama satu tahun atau lebih, memiliki visus normal atau telah terkoreksi, memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 18,5$. Subjek dengan kelainan

saraf, riwayat kebiasaan minum minuman beralkohol, riwayat pemakaian obat penghambat dan pemicu kolinesterase, dan menolak untuk dijadikan sampel tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Berdasarkan perhitungan besar sampel untuk uji korelasi dengan besar koefisien korelasi 0,5; nilai $\alpha = 0,05$ dan nilai $\beta = 0,2$; besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 30 orang. Pada periode penelitian dijumpai 37 petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat yang memenuhi kriteria penelitian. Seluruh subjek tersebut digunakan dalam subjek penelitian.

Variabel bebas penelitian adalah aktivitas asetilkolinesterase darah yang diukur dari sampel darah petani kentang dengan *Tintometer Lovibond AF267 kit*. Hasilnya kemudian dinyatakan sebagai aktivitas enzim asetilkolinesterase darah dengan kategori normal bila hasil $> 75\%$, keracunan ringan bila hasil $75 - 50\%$, keracunan sedang bila hasil $50 - 25\%$ dan keracunan berat bila hasil $< 25\%$. Variabel terikat penelitian adalah waktu reaksi yang diukur dengan aplikasi Android *Reaction Time*. Pengukuran dilakukan dengan menunggu warna hijau muncul pada aplikasi, kemudian menekan tombol yang sudah ditentukan setelah warna hijau muncul dengan segera. Variabel perancu penelitian adalah usia, dosis pestisida, masa kerja, lama kerja per hari, frekuensi penyemprotan, pemakaian alat pelindung diri (APD), kadar hemoglobin.

Uji hipotesis korelasi antara aktivitas asetilkolinesterase dan waktu reaksi dianalisis dengan uji korelasi Spearman karena data berdistribusi tidak normal. Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan pada petani kentang yang menggunakan pestisida organofosfat di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara. Cara pemilihan sampel adalah *purposive random sampling*. Penelitian ini menggunakan 37 orang petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat yang memenuhi kriteria penelitian. Seluruh sampel dimintai kesediaannya dengan mengisi *informed consent* dan diukur berat badan, tinggi badan, waktu reaksi dan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar hemoglobin dan aktivitas asetilkolinesterase darah.

Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek penelitian berupa usia, masa kerja, dan kadar hemoglobin dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik usia, masa kerja dan kadar hemoglobin subjek penelitian

Karakteristik	Rerata \pm SB (min - maks)
Usia petani (tahun)	32,76 \pm 5,90 (20 - 44)
Masa kerja (tahun)	15,32 \pm 6,94 (4 - 28)
Kadar hemoglobin (gr/dl)	15,36 \pm 0,89 (13,6 – 17,2)

SB = simpang baku; min= minimum; maks= maksimum

Karakteristik selanjutnya dengan skala kategorial ditampilkan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian

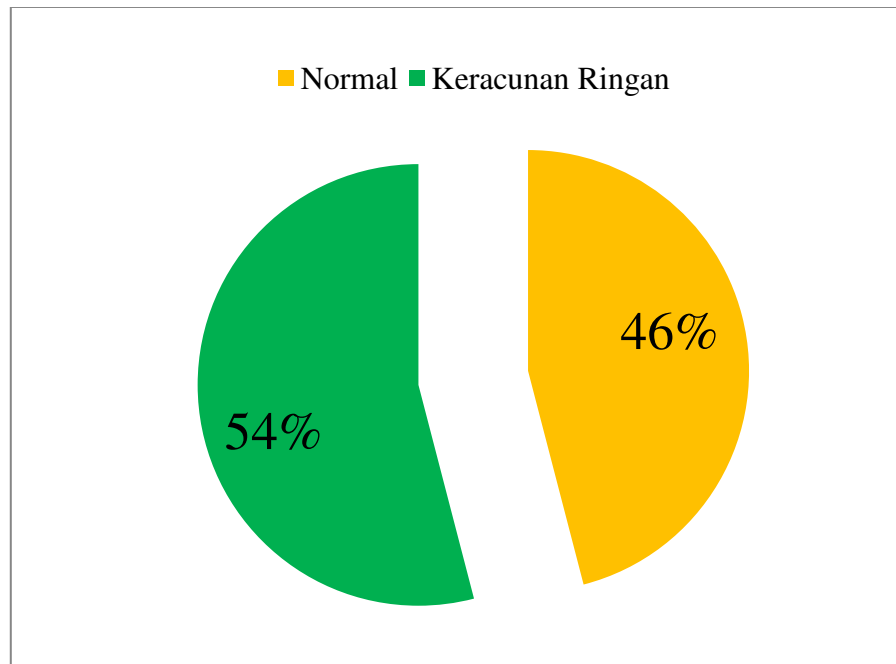
Karakteristik	n (%)
Dosis Pestisida	
- > 1,5 cc/L	35 (94,6%)
- \leq 1,5 cc/L	2 (5,4%)
Frekuensi Penyemprotan	
- Lebih dari satu kali seminggu	36 (97,3%)
- Satu kali seminggu	1 (2,7%)
Lama kerja per hari	
- > 8 jam per hari	0
- \leq 8 jam per hari	37 (100%)
Pemakaian APD	
- Tidak lengkap	37 (100%)
- Lengkap	0

Karakteristik Aktivitas Asetilkolinesterase Darah

Tabel 3. Karakteristik aktivitas asetilkolinesterase darah

Karakteristik	Median (min – maks)
Asetilkolinesterase (%)	75,00 (62,5 – 100)

min = minimum; maks = maksimum



Gambar 1. Diagram lingkaran persentase keracunan pestisida organofosfat

Tabel 3 menunjukkan bahwa aktivitas asetilkolinesterase darah memiliki median sebesar 75% dengan nilai minimal 62,5% dan nilai maksimal 100%. Diagram di atas menunjukkan bahwa sebagian besar petani kentang mengalami keracunan pestisida organofosfat pada kategori keracunan ringan yaitu sebesar 54% atau 20 dari 37 orang sedangkan 46% tidak mengalami keracunan.

Karakteristik Waktu Reaksi

Tabel 4. Karakteristik waktu reaksi

Karakteristik	Median (min – maks)
Waktu reaksi (milidetik)	380,00 (340 – 540)

min = minimum; maks = maksimum

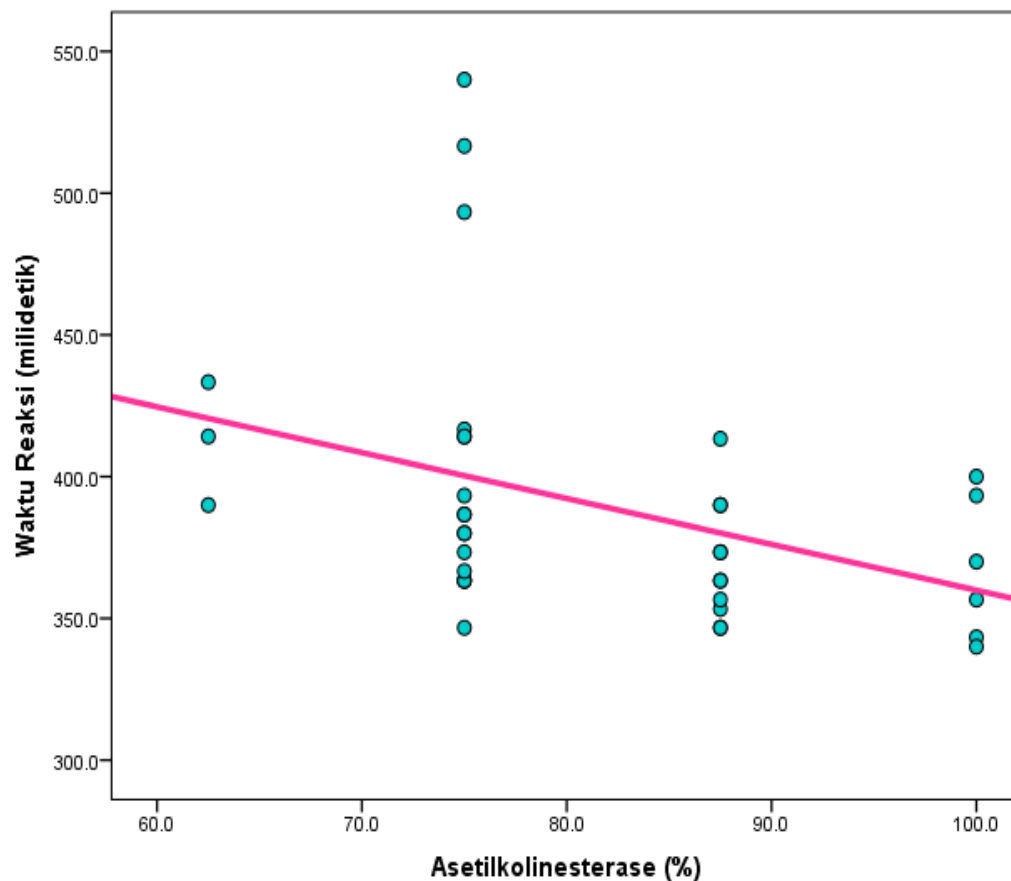
Tabel 4 menunjukkan median waktu reaksi 380 milidetik dengan nilai tercepat 340 milidetik dan nilai terlama 540 milidetik.

Hubungan Aktivitas Asetilkolinesterase Darah dan Waktu Reaksi

Tabel 5. Hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi

Waktu reaksi	Koefisien korelasi dengan aktivitas asetilkolinesterase darah
Waktu reaksi (milidetik)	-0,47 (p=0,003)

Tabel 5 menunjukkan adanya korelasi negatif yang bermakna antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi. Derajat korelasi antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi termasuk derajat sedang ($r=-0,47$).



Gambar 2. Diagram sebar hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi

Pengaruh Variabel Perancu terhadap Hubungan antara Aktivitas Asetilkolinesterase Darah dan Waktu Reaksi

Tabel 6. Analisis variabel perancu terhadap hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi

Parameter	β (koefisien)	SE	Nilai p
Usia	2,125	2,109	0,321
Masa Kerja	-0,249	1,774	0,889
Kadar hemoglobin	6,823	7,927	0,396

β = koefisien beta; SE= *standard error* (kesalahan baku)

Tabel 6 menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada variabel usia, masa kerja, dan kadar hemoglobin yang berarti bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara waktu reaksi dengan usia, masa kerja dan kadar hemoglobin. Variabel perancu dosis pestisida, lama kerja per hari, frekuensi penyemprotan dan pemakaian APD telah dianalisis dengan uji non-parametrik. Hasil uji non-parametrik tersebut menunjukkan nilai $p > 0,05$ yang mengindikasikan bahwa variabel-variabel tersebut tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi.

PEMBAHASAN

Hasil dari pengukuran aktivitas asetilkolinesterase pada penelitian ini menunjukkan bahwa dari 37 sampel penelitian didapatkan 20 petani kentang mengalami keracunan pestisida organofosfat kronik pada derajat ringan. Studi sebelumnya tahun 2013 di Desa Srigading Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang menunjukkan 39,47% mengalami keracunan sedang dan 57,89% mengalami keracunan ringan.¹⁵ Penelitian sebelumnya tahun 2012 di Desa Krinjing Kecamatan Watumalang Kabupaten Wonosobo menunjukkan 82,5% keracunan ringan dan 2,5% keracunan sedang.¹⁶ Adanya perbedaan hasil persentase keracunan yang bermakna dari penelitian sebelumnya dibandingkan dengan penelitian ini disebabkan oleh suhu lokasi di dataran tinggi Dieng yang tidak terlalu tinggi atau dalam temperatur aman untuk menyemprot pestisida organofosfat. Temperatur yang tinggi memudahkan

pestisida organofosfat diserap ke dalam tubuh melalui kulit dan atau pencernaan.¹⁷ Penelitian ini menggunakan rangsang visual dan metode pilihan untuk mengukur waktu reaksi. Median waktu reaksi pada sampel penelitian adalah 380 milidetik dengan nilai tercepat 340 milidetik dan nilai terlama 540 milidetik.

Penelitian ini mencari hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi. Studi oleh Abou Donia tahun 2003 memaparkan bahwa organofosfat dapat menyebabkan gangguan degenerasi pada sel saraf otak atau disebut dengan OPICN (*organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity*) dan neurodegenerasi dengan lesi aksonopati distal pada sistem saraf pusat dan perifer atau OPIDN (*organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity*).^{9, 18}

OPICN terdiri dari proses nekrosis dan apoptosis. Proses nekrosis dimulai dengan adanya inhibisi kolinesterase yang akan menyebabkan asetilkolin tertimbun di sinaps. Adanya akumulasi asetilkolin ini juga akan menyebabkan aktivasi neuron glutamatergik yang memicu aktivasi reseptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) dan ditandai dengan pembukaan saluran ion kalsium pada celah sinaps yang mengakibatkan influks ion Ca^{2+} besar-besaran pada postsinaps dan memicu terjadinya proses neurodegenerasi pada otak. Apoptosis dipicu oleh adanya penumpukan radikal bebas (ROS; *reactive oxygen species*). Keracunan organofosfat dapat menyebabkan terjadinya kerusakan mitokondria yang mengakibatkan penumpukan radikal bebas dan timbulnya stress oksidatif. Adanya radikal bebas tersebut memicu deplesi ATP, menginduksi pengeluaran enzim proteolitik, menyebabkan fragmentasi DNA, yang akhirnya mengakibatkan terjadinya kematian sel. Mekanisme OPIDN yaitu peningkatan protein kinase memicu peningkatan fosforilasi yang dapat mengganggu interaksi, polimerisasi, dan stabilisasi dari protein target yang kemudian mengakibatkan degenerasi sel saraf pada sistem saraf pusat.^{9, 18}

Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi negatif yang bermakna antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi. Derajat korelasi antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi termasuk derajat sedang. Hasil yang

diperoleh menunjukkan bahwa pestisida organofosfat yang bekerja menghambat asetilkolinesterase berkaitan dengan koordinasi pada sistem saraf pusat.

SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini diperoleh kesimpulan terdapat korelasi negatif yang bermakna antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi pada petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar, pengukuran aktivitas asetilkolinesterase darah dengan metode kuantitatif, mencari hubungan sebab akibat aktivitas asetilkolinesterase dan waktu reaksi, metode pemeriksaan fungsi neurokognitif yang lain, menentukan nilai *cut off* dosis pestisida organofosfat yang berbahaya dan penelitian kualitatif mengenai faktor-faktor risiko keracunan pestisida organofosfat. Pemeriksaan keracunan secara rutin oleh tenaga kesehatan pada petani yang menggunakan pestisida organofosfat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Hibah Penelitian PHK-PKPD tahun 2013, dr.Hardian, dr. Yosef Purwoko, M.Kes, Sp.PD dan dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med, seluruh staf bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Undip, Labkesda Kabupaten Wonosobo yang telah membantu terselenggaranya penelitian ini dan memberi masukan dalam penulisan artikel, serta para petani kentang Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara yang telah bersedia menjadi subjek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Guidelines for poison control. WHO in collaboration with UNEP and ILO. Geneva: WHO, 1997:3-10.

2. Raini M. Toksikologi Pestisida dan Penanganan Akibat Keracunan Pestisida. Media Litbang Kesehatan 2007;XVII:10.
3. Panut D. Pestisida dan Aplikasinya. Jakarta: Agromedia Pustaka, 2008.
4. Sudarmo S. Pestisida. Yogyakarta: Kanisius, 2007.
5. Wiener SW, Hoffman RS. Nerve agents: a comprehensive review. J Intensive Care Med 2004;19:22-37.
6. Sutikno S. Dasar - Dasar Pestisida dan Dampak Penggunaannya. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama, 1992.
7. Rastogi SK, Satyanarayan PV, Ravishankar D, Tripathi S. A study on oxidative stress and antioxidant status of agricultural workers exposed to organophosphorus insecticides during spraying. Indian J Occup Environ Med 2009;13:131-4.
8. J. Vidyasagar NK MSR, K. Rajnarayana, T. Surender, D. R. Krishna. Oxidative stress and antioxidant status in acute organophosphorous insecticide poisoning. Indian J Pharmacol 2004;36:76-79.
9. Heide EAD. Cholinesterase Inhibitors: Including Pesticides and Chemical Warfare Nerve Agents, 2012:111.
10. Karia Ritesh M GTP. Comparative Study of Simple and Choice Visual Reaction Time on Medical Students of Bhavnagar Region. International Research Journal of Pharmacy 2012;3:334 - 335.
11. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. Am J Public Health 1994;84:731-6.
12. Gandhi PH, Gokhale PA, Mehta HB, Shah CJ. A Comparative Study of Simple Auditory Reaction Time in Blind (Congenitally) and Sighted Subjects. Indian J Psychol Med 2013;35:273-7.
13. Gumay A. Pengaruh Paparan Kronis Pestisida Organofosfat terhadap Fungsi Neurokognitif pada Petani Kentang di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara. 2013.

14. Starks SE. High pesticide exposure events and central nervous system function among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85:505-15.
15. Basyar MA. Hubungan antara Aktivitas Asetilkolinesterase Darah dengan Perubahan Denyut Jantung Saat Valsava Maneuver. Fakultas Kedokteran. Semarang: Universitas Diponegoro, 2013.
16. Labkesda W. Hasil Pemeriksaan Kolinesterase Darah Petani, 2012.
17. Achmadi U. Aspek kesehatan kerja sektor informal. Jakarta: Depkes RI, 1991.
18. Abou-Donia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health* 2003;58:484-97.